Information professionnelle

Sulfure de Rhénium [^{186}Re], RE-186-MM-1, CIS bio international

Suspension colloïdale pour injection locale

Composition

Principe actif:
Rhenii (186-Re) sulfidum

Excipients:
Gelatina, Antiox.: E 300, Aqua q.s. ad suspensionem pro 1 ml

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Un millilitre de suspension colloïdale contient:

Sulfure de rhénium [^{186}Re] Re_2S_7	148 à 370 MBq à la date de la calibration	
Acide ascorbique	7 mg	
Hydroxyde de sodium	qs	pH 3,5 à 5,5
Acide chlorhydrique	qs	pH 3,5 à 5,5
Gélatine d'origine porcine	qs	stabilisateur
Eau pour préparation injectable	qsp	1 ml

Suspension colloïdale stérile sans agent conservateur.

Pureté radionucléidique	≥ 99% ^{186}Re, ≤ 1 % ^{188}Re et ^{184}Re
Pureté radiochimique	> 95%
Taille moyenne de particules	entre 50 et 500 nm
Teneur en complexes solubles	≤ 1%
pH	3,5 – 5,5
Date de calibration	Voir bulletin de livraison et étiquetage des flacons
Péremption	10 jours après la date de fabrication

Indications / Possibilités d'emploi

Synoviorthèse des moyennes et grandes articulations chez des patients réfractaires à un traitement local par des gluco-corticostéroïdes, surtout en cas de mono ou oligo-arthrite des rhumatismes inflammatoires chroniques, en particulier de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthropathie hémophilique et de l'arthropathie chronique de la chondrocalcinose articulaire.

Posologie / Mode d'emploi

Administration strictement intra-articulaire.

L'activité administrée est en général de:
- 74 MBq pour l'épaule, le coude, le poignet et la cheville
- 111 MBq pour la hanche

Il est possible de réaliser plusieurs synoviorthèses simultanément ou successivement, à condition de ne pas dépasser une activité totale de 555 MBq pour un sujet donné.
En cas d'efficacité insuffisante ou d'échec, une nouvelle injection ne devrait être envisagée qu'après un délai d'au moins 6 mois.

Mode d'administration

L'injection doit être strictement intra-articulaire, afin d'éviter une radionécrose par reflux du produit radioactif au point de ponction. Elle nécessite obligatoirement un contrôle arthrographique et de strictes conditions d'asepsie.

Il est conseillé de procéder à l'injection de la façon suivante:

- Evacuation de tout épanchement articulaire.
- Anesthésie locale, p.ex. à l'aide de xylocaïne à 1% ou 2%.
- Injection intra-articulaire de la suspension colloïdale de sulfure de rhénium [^{186}Re] – REMM-1.
- Avant le retrait de l'aiguille, injection intra-articulaire d'un glucocorticostéroïde hydrosoluble (p.ex. acétate de cortisone ou acétate de prednisolone) afin de réduire l'inflammation locale et la perméabilité synoviale et de rincer l'aiguille en même temps pour éviter un reflux du produit radioactif et une radionécrose locale. Le rinçage de l'aiguille est aussi possible avec du sérum physiologique. Pour la posologie du corticostéroïde, référence doit être faite à l'information pour les professions médicales de la préparation concernée.
- Immobilisation de l'articulation par attelles pour les membres supérieurs et repos au lit pour les membres inférieurs pendant 3 jours afin de limiter la migration extra-articulaire de l'isotope.

Lors d'une injection intra-articulaire faite dans de bonnes conditions, la proportion de la dose qui migre dans l'espace extra-articulaire ne devrait pas dépasser 10% de la dose administrée (voir *«Mises en garde et précautions»*).

Dosimétrie

Théoriquement, les doses absorbées par l'organe cible, le tissu synovial, peuvent être calculées. En fait, la dose absorbée est en fonction, non seulement du radio-isotope et de l'activité administrée, mais aussi de la taille et de la forme de l'articulation ainsi que de la surface synoviale. Les particules radioactives sont captées par le tissu synovial, à partir du liquide articulaire, dans les premières heures suivant l'injection et la forme de leur distribution varie beaucoup d'un malade à l'autre (voir *«Pharmacocinétique»*).

Les doses absorbées peuvent être estimées à l'aide du tableau de dosimétrie ci-dessous. Ces doses absorbées ont été estimées à partir d'une modélisation (OLINIDA/ICRP 53).

Tableau 1: Doses absorbées par les organes (µGy/MBq injecté) et dose effective (µSv/MBq injecté)

Organe cible	Dose absorbée µGy/MBq /% fuite	Dose absorbée après injection de 74 MBq et avec fuite de 10% mGy
Rate	137	101
Foie	92,5	68
Moelle osseuse	15,9	11.8
Surface osseuse	9,86	7.3
Uterus	0,21	0.15
Ovaires	0,22	0.16
Testicules	0,18	0.13
Reins	0,41	0.31
Autres organes	<1	<0.74
Corps entier	3,48	2.6
	µSv/MBq/% fuite	**mSv**
Dose effective	10,2	7.5

Après injection intra-articulaire de 74 MBq et en supposant une fuite extra-articulaire de 10 %, la dose effective chez un adulte de 70 kg est de 7,5 mSv (10,2 µsv/MBq/% de fuite extra-articulaire, voir tableau 1).

Dans le cas d'une injection dans l'articulation de la hanche, le rayonnement gamma provenant du sulfure de rhénium (^{186}Re) colloïdal entraîne une irradiation des gonades en raison de leur proximité anatomique.
Après une injection de 111 MBq et en supposant une fuite extra-articulaire de 10 %, la dose effective, chez un adulte de 70 kg, est de 11,8 mSv (10,2 µsv/MBq/% de fuite extra-articulaire. Cette dose résulte de l'irradiation supplémentaire des gonades due au rayonnement gamma provenant de la hanche en tenant compte du facteur pondéré biologique selon l'ICRP60 (voir Tableau 2).

L'irradiation des ganglions lymphatiques régionaux varie en fonction de la quantité d'activité ayant fuit dans la circulation lymphatique et du nombre de ganglions ayant fixé la radioactivité. L'irradiation peut par conséquent varier de 78 Gy (un ganglion fixateur) à 20 Gy (4 ganglions fixateurs) avec une injection intra articulaire de 111 MBq de sulfure de rhénium (^{186}Re) et une fixation ganglionnaire de 3%.

Tableau 2: Doses absorbées par les organes (µGy/MBq injecté) et dose effective (µSv/MBq injecté) après injection dans l'articulation de la hanche.

Organe cible	**Dose absorbée µGy/MBq /% fuite**	**Dose absorbée après injection de 111 MBq et avec 10% de fuite tenant compte de l'irradiation gamma supplémentaire des gonades à partir de l'articulation iliaque mGy**
Rate	137	152
Foie	92,5	103
Moelle osseuse	15,9	17,6
Surface osseuse	9,86	10,9
Uterus	0,21	0,23
Ovaires	0,22	2,8
Testicules	0,18	2,8
Reins	0,41	0,46
Autres organes	<1	<1,1
Corps entier	3,48	3,9
	µSv/MBq/% de fuite	**mSv**
Dose effective	10,2	11,8

Au pire, l'absence d'immobilisation de l'articulation traitée pourrait conduire à une irradiation des ganglions lymphatiques regionaux identique à celle observée dans l'articulation traitée, entraînant une irradiation relativement élevée des lymphocytes.

Contre-indications

- Toute administration autre que l'injection intra-articulaire
- Arthrite infectieuse
- Rupture de kyste synovial
- Enfants et sujets jeunes avant la disparition du cartilage de conjugaison
- Grossesse
- Allaitement

A la hanche, la possibilité d'une nécrose de la tête fémorale, dans les suites de l'injection locale, quel que soit le produit utilisé, contre-indique l'association avec le sulfure de rhénium-186, d'un dérivé cortisonique à effet retard sous forme micro-cristalline tel que l'hexacétonide triamcinolone. Celui-ci peut induire une poussée inflammatoire et liquidienne provoquant un véritable garrot ischémique coxo-fémoral responsable de troubles de la vascularisation de la tête fémorale.

Mises en garde et précautions

Toute administration du produit radiopharmaceutiques au patient est de la seule compétence du médecin, spècialiste en médecine nucléaire. Des examens ou des traitements ne sont indiqués que si le bénéfice escompté est supérieur aux risques encourus par l'exposition aux radiations. Ceci concerne surtout les sujets jeunes et les femmes en période d'allaitement. Dans tous les cas, l'administration exige le respect scrupuleux des règles de radioprotection. Chez les femmes en âge de procréer, les examens ou des traitements à l'aide de préparations radiopharmaceutiques doivent avoir lieu dans la mesure du possible durant les 10 jours qui suivent le début des menstruations et une grossesse doit être exclue avant l'administration de la préparation.

La migration extra-articulaire du radioélément représente, en effet, le principal risque des synoviorthèses, par les possibles irradiations à distance, en particulier lymphocytaire et gonadiques. Cette diffusion extra-articulaire est fortement diminuée par l'administration intra-articulaire simultanée de corticoïdes (voir aussi *«Contre-indications»*) et par l'immobilisation de l'articulation traitée par un repos strict au lit pendant 3 jours pour les membres inférieurs et, pour les membres supérieurs, en immobilisant les articulations concernées à l'aide d'attelles, et ce également pendant 3 jours. Toutefois aucune donnée quantitative concernant la réduction de la migration extra-articulaire de l'isotope n'est disponible à ce jour.

Une migration extra-articulaire atteignant, voire même dépassant 10% de la dose injectée, est possible à titre exceptionnel alors qu'habituellement elle ne dépasse pas 2 à 3% ce qui est inférieur aux migrations lymphatiques considérées comme potentiellement dangereuses.

Chez le sujet jeune en âge de procréer, la préparation ne devrait être utilisée que dans le cas d'une indication impérative, après échec de tous les traitements qui n'utilisent pas de substances radioactives et après une évaluation critique des risques potentiels par rapport au bénéfice escompté.

Risques d'apparition de cancers ou de leucémies

Le risque carcinogène du sulfure de rhénium [^{186}Re] - REMM-1 n'a pas été documenté jusqu'à ce jour. Dans la mesure où les synoviorthèses faites avec cette préparation peuvent s'ajouter à d'autres synoviorthèses, p.ex. à l'yttrium-90, il convient de limiter le nombre des articulations traitées au strict minimum (voir *«Posologie /Mode d'emploi»*).

Interactions

Des agents chélatants, tel que l'EDTA, contenu p.ex. dans certains produits de contraste, peuvent déplacer le sulfure de rhénium [^{186}Re] de la forme colloïdale. Il est donc conseillé d'observer un délai de 8 jours après une injection locale d'un tel produit.

Il n'est pas connu si l'administration d'autres substances, simultanément ou peu de temps avant ou après l'injection de la suspension colloïdale de l'isotope modifie les propriétés de celle-ci. Par précaution, on évitera de telles combinaisons, à moins que le but du traitement l'exige.

Grossesse et allaitement

Grossesse:
Il existe des évidences de risque fœtal basées sur l'expérience chez l'être humain et chez l'animal et les risques liés à l'emploi de ce médicament chez la femme enceinte dépassent largement les bénéfices possibles. Ce médicament est contre-indiqué chez la femme qui est ou qui peut devenir enceinte.
D'autres méthodes de traitement n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes devraient être envisagées.

Si la synoviorthèse s'avère indispensable pour une femme en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place avant l'administration du radiopharmaceutique et poursuivie pendant plusieurs mois après le traitement.

En cas d'administration accidentelle de la préparation pendant la grossesse, surtout à son début, la patiente doit être informée au sujet des risques que comporte la poursuite de la grossesse.

Allaitement:
Avant d'administrer ce produit à une femme souhaitant poursuivre l'allaitement, il convient d'estimer si ce traitement peut être différé jusqu'à la fin de l'allaitement. Si une synoviorthèse s'avère indispensable chez la femme qui allaite, l'allaitement doit être arrêté.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

La nécessité d'une immobilisation de l'articulation par attelles ou par alitement pendant 3 jours après l'administration du produit interdit la conduite d'un véhicule et le travail sur machines. Passé ce délai, on ne s'attend pas à ce que le Rhénium [^{186}Re] entrave la capacité de conduire un véhicule ou de travailler sur une machine. En revanche, cette capacité peut être diminuée par la maladie sous-jacente.

Effets indésirables

Les effets indésirables le plus souvent observés à la suite d'une synoviothèse à l'aide d'une suspension colloïdale de sulfure de rhénium [^{186}Re] – REMM-1 sont les suivants:

Fréquemment (jusqu'à 40% des cas), des poussées inflammatoires peuvent survenir au niveau de l'articulation traitée, quelques heures à quelques jours après la synoviorthèse. Elles peuvent être traitées par analgésiques ou des anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Une nécrose cutanée ou une pigmentation dermo-épidermique noirâtre à l'endroit de l'injection dans environ 1% des cas, probablement du fait d'un reflux de matériel radioactif après injection, ou d'injection à proximité immédiate d'une brèche articulaire due à une biopsie synoviale ou une arthroscopie. Dans quelques cas, on a observé une infiltration avec sclérose des extenseurs du poignet.

Dans environ 3% des cas, une hyperthermie transitoire peut être observée dans les 24 heures suivant la synoviorthèse.

Quelques cas de réactions allergiques ont été rapportés.

L'injection de colloïdes radioactifs peut, dans certains cas, être douloureuse.

Les infections articulaires secondaires à une synoviorthèse sont exceptionnelles.

Dans environ 1,4% des cas, des œdèmes segmentaires de l'avant-bras après synoviorthèse du poignet, ont été signalés. Ils semblent correspondre à un blocage lymphatique et il est difficile de préciser si cet œdème est lié aux radio-isotopes ou à l'arthrographie opaque.

Risque d'apparition de cancers ou de leucémies:
Voir *«Mises en garde et précautions»*.

Surdosage

Lors d'une utilisation de la préparation conformément aux modalités d'emploi recommandées ci-dessus, un surdosage peut être pratiquement exclu.

En cas de surdosage accidentel, l'élimination physiologique de l'isotope est très lente et il n'y a aucun moyen de l'accélérer.

Propriétés Effets

Code ATC: V10AX05

Propriétés physiques

Le rhénium 186 , obtenu par irradiation du rhénium métal enrichi en rhénium 185, est oxydé sous forme Re_2O_7 par une solution concentrée de peroxyde d'hydrogène,

transformé en acide perrhénique par addition d'eau puis en sulfure de rhénium ^{186}Re par barbotage de sulfure d'hydrogène dans la solution d'acide perrhénique à laquelle a été ajoutée un volume équivalent de gélatine à 60 mg/ml. Après obtention du colloïde, le sulfure d'hydrogène présent dans le milieu est chassé par un courant d'azote afin de stopper la réaction. Le pH étant ajusté à 4,5, la solution colloïdale est ensuite passée sur une résine anionique pour éliminer l'acide perrhénique résiduel. L'acide ascorbique est ajouté pour stabiliser le colloïde puis le pH est réajusté.

Le rhénium 186 décroît avec une demi-vie de 3,7 jours sous émission d'un rayonnement bêta, avec une énergie maximum de 0,98 MeV et un faible rayonnement gamma (137 keV).

Les radiations caractéristiques du rhénium-186 sont les suivantes:

Type de radiation	Energie (keV)	Intensité (%)
β^-	939,4	21,5
β^-	1076,6	71,6
γ	137	9,4

Décroissance du rhénium, $T_{1/2}$ = 3,7 jours

Jours	Facteur de décroissance
1	0,832
2	0,692
3	0,576
4	0,479
5	0,399

Propriétés pharmacodynamiques

Aux quantités administrées en clinique, à savoir une seule injection de 74 à 111 MBq de sulfure de rhénium [^{186}Re], des effets pharmacologiques ne sont pas à attendre, l'activité biologique du produit étant due à la radiation bêta de l'isotope.

La pénétration moyenne est de 1,2 mm (maximum 3,7 mm) dans les tissus mous et de 1,0 mm (maximum 3,1 mm) dans le cartilage.
Le mécanisme d'action des colloïdes radioactifs sur les épanchements articulaires n'est que partiellement élucidé. Les données disponibles indiquent qu'après injection intra-articulaire, ils sont captés par les cellules synoviales superficielles. Sous l'effet de l'irradiation, une nécrose de la couche synoviale superficielle a lieu dès le premier jour. Après plusieurs mois, la fibrose de la synoviale devient apparente avec diminution, dans les tissus inflammés infiltrés, de la taille et du nombre des franges synoviales, ainsi que de l'épaisseur des couches voisines. Néanmoins, des zones d'inflammation peuvent persister, conduisant à la reconstitution d'une néosynoviale, avec ou sans persistance d'une synovite atténuée.

Cette évolution histologique se développe parallèlement à l'atténuation graduelle des signes cliniques d'inflammation articulaire.

Pharmacocinétique

Chez l'homme, la distribution des particules de sulfure de rhénium [^{186}Re] varie beaucoup d'un patient à l'autre, car elle est fonction non seulement de la taille de celle-ci mais aussi de la dimension et de la forme de l'articulation ainsi que de la surface synoviale. Aucune autre donnée pharmacocinétique n'est disponible à ce jour, ni chez l'animal ni chez l'homme. Or, compte tenu du sort du sulfure de rhenium [^{186}Re] mis en évidence chez l'animal, d'une part, et de sa demi-vie de 3,7 jours, d'autre part, il faut s'attendre chez l'homme à une persistance prolongée de l'isotope, probablement de l'ordre de plusieurs semaines.

Données précliniques

Chez la souris, la DL_{50} du sulfure de rhénium [^{186}Re] par voie intraveineuse est de 1,5 mg/kg, tandis que la DL_{100} est de 1,7 mg/kg.
Aucune étude concernant le potentiel mutagène, cancérigène ou de foetotoxicité n'a été faite. Or, de tels effets sont peu probables en clinique, étant donné que ce produit n'est utilisé que sous forme d'une seule injection intra-articulaire.

Remarques particulières

- *Radioprotection*

L'administration de produits radioactifs chez l'homme est réglementée par «L'Ordonnance sur la radioprotection» (voir la version la plus actuelle).

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans les services agréés. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis à une autorisation préalable de l'Office fédéral de la santé publique.
Lors de l'emploi de produits radioactifs et de l'élimination de déchets radioactifs provenant de leur utilisation, toutes les précautions décrites dans ladite ordonnance doivent être respectées afin de maintenir l'exposition aux radiations du patient et du personnel soignant au strict minimum. Les solutions non utilisées ainsi que le matériel contaminé lors de leur utilisation doivent être stockés dans un local prévu à cet effet, jusqu'à décroissance de la radioactivité au seuil de la radioactivité tolérée pour l'isotope concerné.

- *Stabilité*

10 jours après la date de fabrication. La date de péremption est indiquée sur l'étiquette du flacon.

- *Remarques concernant le stockage*

Le produit doit être conservé à une température comprise entre 15 et 25°C dans son conditionnement d'origine.

- *Remarques concernant la manipulation*

Les précautions appropriées d'asepsie et de radioprotection doivent être respectées.
Avant utilisation, le conditionnement, le pH et l'activité doivent être contrôlés.
Le flacon ne doit jamais être ouvert et doit rester dans sa protection de plomb.

L'activité désirée doit être prélevée de façon aseptique à travers le bouchon en utilisant une seringue et une aiguille à usage unique après désinfection du bouchon.
Ce produit ne contenant pas d'agent conservateur, toutes les doses provenant d'un même flacon multidose doivent être prélevées le même jour et le flacon doit être conservé entre +2 et +8°C après le premier prélèvement.

Estampille

51'705 (Swissmedic)

Présentation

Flacon de 15 ml en verre étiré incolore, de type I de la Pharmacopée européenne, fermé par un bouchon en caoutchouc et scellé par une capsule métallique (A).

Activités:	de 37 à 3700 MBq
quantité minimale :	37 MBq
échelonnées par	37 MBq

Fabricant

CIS bio international
F-91192 Gif-sur-Yvette

Titulaire de l'autorisation

CBI Medical Products Vertriebs GmbH, Baar

Mise à jour de l'information:

Janvier 2009